

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-2-36-39>  
УДК 617.713

## Стандартный кросслинкинг роговичного коллагена в сравнении с одномоментной топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомией в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I-II стадии

А.В. Иванова, А.С. Складорова, К.Б. Летникова, А.Т. Ханджян, Н.В. Ходжабекян  
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность и провести сравнительный анализ применения стандартного кросслинкинга роговичного коллагена и одномоментной топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомии (ФРК) в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I-II стадии на основании клинико-функциональных результатов, биомеханических свойств и морфологических изменений роговицы.

**Материал и методы.** Обследованы и пролечены 89 пациентов (128 глаз), которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (77 глаз) – стандартный кросслинкинг роговичного коллагена; 2-я группа (51 глаз) – одномоментная топографически ориентированная ФРК с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена. Исследовали

НКОЗ, КОЗ, рефрактометрию, кератотопографию, морфологию и биомеханику роговицы в течение 2 лет.

**Результаты.** В 1-й группе отмечалось выраженное повышение биомеханических свойств роговицы, наряду с незначительным улучшением клинико-функциональных результатов. Во 2-й группе отмечалось улучшение показателей НКОЗ, КОЗ, кератометрии и рефрактометрии.

**Заключение.** Стандартный кросслинкинг роговичного коллагена способствует улучшению биомеханических свойств роговицы и может применяться с целью стабилизации кератоконуса. Одномоментная топографически ориентированная ФРК с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена улучшает зрительные функции, обеспечивая безопасное и эффективное моделирование формы роговицы.

**Ключевые слова:** кросслинкинг роговичного коллагена, фоторефракционная кератэктомия, кератоконус. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;2:36-39.

### ABSTRACT

## Standard corneal collagen crosslinking in comparison with simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy in combination with accelerated corneal collagen crosslinking in the treatment of keratoconus stage I-II

A.V. Ivanova, A.S. Sklyarova, K.B. Letnikova, A.T. Khandzhyan, N.V. Khodzhabekyan  
Helmholtz National Medical Research Center Of Eye Diseases, Moscow

**Purpose.** To evaluate the effectiveness and conduct a comparative analysis of the use of standard corneal collagen crosslinking and simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy (PRK) in combination with accelerated corneal collagen crosslinking in the treatment of patients with keratoconus stage I-II on the basis of clinical and functional results, biomechanical properties and morphological changes of the cornea.

**Material and methods.** All patients were divided into 2 groups: the 1st group (77 eyes) was performed standard corneal collagen crosslinking; the 2nd group (51 eyes) – simultaneous topography-guided PRK with accelerated corneal collagen crosslinking. UCVA, BCVA, refractometry, keratopography, corneal morphology and biomechanics of cornea were studied during 2 years.

**Results.** In group 1 a significant increase in the biomechanical properties of the cornea along with a slight improvement in clinical and functional results was revealed. In group 2 there was an improvement in the indicators of UCVA, BCVA, keratometry and refractometry.

**Conclusion.** Standard corneal collagen crosslinking improves the biomechanical properties of the cornea and can be used to stabilize the progression of keratoconus. A simultaneous topography-guided PRK with accelerated corneal collagen cross-linking improves visual functions, providing safe and effective corneal shape modeling.

**Key words:** corneal collagen crosslinking, photorefractive keratectomy, keratoconus. ■

Point of View. East – West. 2020;2:36-39.

За последнее десятилетие изменился подход к лечению пациентов с кератоконусом (КК). Ранее реабилитация и лечение пациентов с данной патологией сводилась к подбору жестких роговичных контактных линз и проведению сквозной кератопластики [1-4]. Современные методы лечения КК направлены на стабилизацию патологического процесса и коррекцию аномалий рефракции. «Золотым стандартом» в лечении ранних стадий КК является процедура кросслинкинга роговичного коллагена, которая направлена на приостановление прогрессирования патологического процесса [5-7].

По данным литературы, ряд авторов для коррекции аметропии при начальном кератоконусе прибегали к эксимерлазерной хирургии (фоторефракционная кератэктомия, ЛАСИК) [8, 9]. Однако вариабельность функциональных результатов и дополнительное истончение роговицы не способствовали широкому распространению данного метода. В настоящее время актуальным остается вопрос комбинирования кросслинкинга роговичного коллагена с поверхностной топографически ориентированной эксимерлазерной абляцией (фоторефракционная кератэктомия) с целью коррекции аметропии и стабилизации КК [10, 11]. Длительность проведения кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике стала причиной поиска возможности сокращения продолжительности данной процедуры за счет увеличения мощности облучения [12].

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и провести сравнительный анализ применения стандартного кросслинкинга роговичного коллагена и одномоментной топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомии (ФРК) в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I-II стадии на основании клинико-функциональных результатов, биомеханических свойств и морфологических изменений роговицы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца были обследованы и пролечены 89 пациентов (128 глаз) в возрасте от 16 до 38 лет с КК I-II стадии (по классификации M. Amsler). В зависимости от вида проведенного лечения все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (49 пациентов, 77 глаз), где проведен кросслинкинг роговичного коллагена по стандартной методике; 2-я группа (40 пациентов, 51 глаз) – выполнена одномоментная топографически ориентированная ФРК с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена.

В исследование вошли пациенты с прогрессирующим КК, наблюдавшиеся в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца не менее 6 месяцев. Отбор пациентов проводился по следующим критериям: прозрачная роговица (без помутнений и рубцовых изменений), отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний глаз, герпетического кератита и тяжелых аутоиммунных заболеваний в анамнезе. Всем пациентам проводились клинико-функциональные исследования в динамике: до и после лечения – через 10 дней, 1, 3, 6, 12 месяцев и 2 года. Наряду со стандартными офтальмологическими методами обследования пациентам проводилась aberromетрия на OPD-scan III (Nidek, Япония), конфокальная микроскопия на ConfoScan 4 (Nidek, Япония), исследование на Шеймпфлюг анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), исследование биомеханических свойств роговицы на приборе ORA (Reichert Inc., США).

Первой группе пациентов проводили кросслинкинг роговичного коллагена по Дрезденскому протоколу. После деэпителизации роговицы инстиллировали раствор нормотонического рибофлавина каждые 2 минуты в течение 30 минут. Далее осуществляли ультрафиолетовое (УФ) излучение в течение 30 минут. Нами использовался прибор ОРТО-Xlink (ОРТО, Бразилия) с длиной волны  $365\pm 5$  нм, мощностью излучения  $3,0$  мВт/см<sup>2</sup> ( $5,4$  Дж/см<sup>2</sup>).

Во 2-й группе пациентов анализ кератотопографических карт и вол-

нового фронта проводили на aberromетре. Расчет параметров абляции производили с помощью программы FinalFit эксимерлазерной установки NIDEK NAVEX Quest, которая генерирует алгоритм и карту лазерного воздействия для каждого пациента, учитывая все возможные рефракционные аномалии конкретной роговицы. Деэпителизацию роговицы проводили в зоне 8-9 мм методом фототерапевтической кератэктомии. Далее прицельный луч лазера совмещался со зрительной осью глаза, и проводилась персонализированная топографически ориентированная поверхностная эксимерлазерная абляция. Глубина лазерной абляции не превышала 50 мкм. Далее на подготовленную роговицу инстиллировали раствор нормотонического рибофлавина каждые 2 минуты в течение 30 минут. Затем выполняли активацию УФ излучения. Длина волны  $365\pm 5$  нм. Плотность мощности излучения –  $6,37$  мВт/см<sup>2</sup>. Доза накопленной энергии составляла  $5,35$  Дж/см<sup>2</sup>. УФ облучение продолжалось 14 минут.

В послеоперационном периоде в обеих группах назначали инстилляцию кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и слезозаместительных препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах в течение 3-5 дней происходило постепенное восстановление эпителия, которое сопровождалось роговичным синдромом. Ранний послеоперационный период сопровождался некоторыми транзиторными осложнениями. В 1-й группе в 44,5% случаев отмечался кратковременный отек роговичной ткани, а во 2-й группе он наблюдался в 39,2% случаев и был купирован в период планового лечения.

В 1-й группе некорригированная острота зрения (НКОЗ) через 2 года после процедуры повысилась с  $0,35\pm 0,03$  до  $0,51\pm 0,02$ . Корригированная острота зрения (КОЗ) увеличилась с  $0,53\pm 0,03$  до  $0,68\pm 0,02$ , преломляющая сила роговицы уменьшилась с  $48,12\pm 0,34$  до  $46,77\pm 0,32$  дптр, показатель сферического

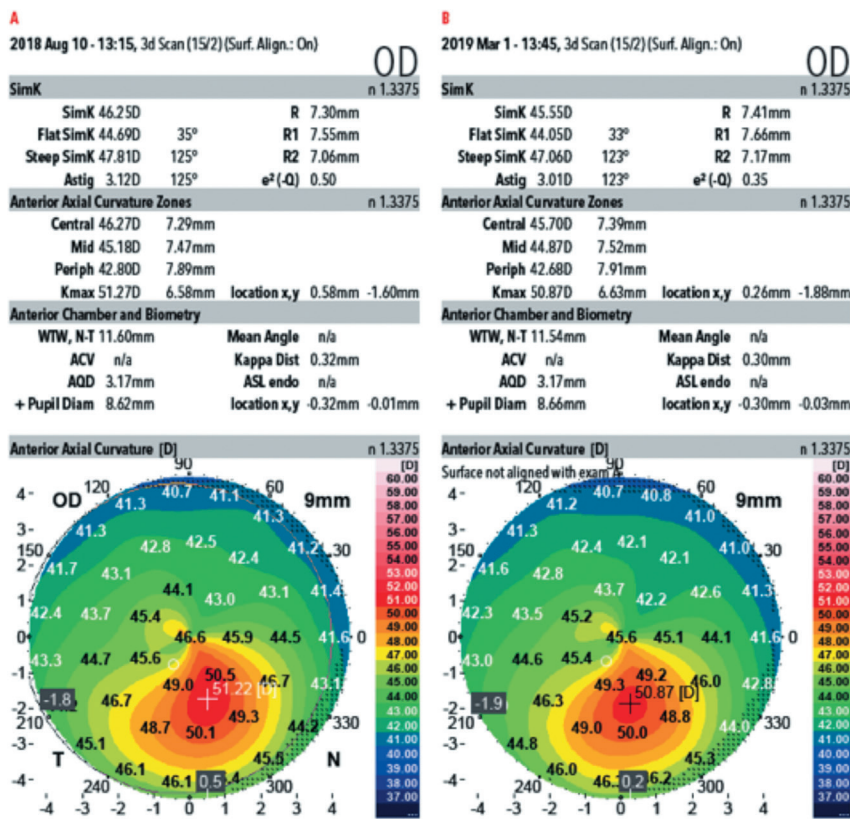


Рис. 1. Кератотопографический анализ до и после кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике

компонента рефракции снизился с  $-3,22 \pm 0,22$  до  $-2,38 \pm 0,18$  дптр; показатель цилиндрического компонента рефракции – с  $3,15 \pm 0,16$  до  $2,28 \pm 0,12$  дптр, и тончайшая точка роговицы уменьшилась с  $475,5 \pm 3,68$  до  $441,2 \pm 3,23$  мкм.

По данным анализатора биомеханических свойств роговицы, через 2 года после кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике отмечалось повышение показателей корнеального гистезиса (КГ) с  $7,72 \pm 0,11$  до  $9,0 \pm 0,10$  мм рт.ст. и фактора резистентности роговицы (ФРР) с  $6,99 \pm 0,17$  до  $8,22 \pm 0,14$  мм рт.ст. (рис. 1), что свидетельствует об улучшении биомеханических свойств роговицы и повышении ее ригидности (все изменения являлись статистически достоверными).

Во 2-й группе НКОЗ через 2 года после операции повысилась с  $0,22 \pm 0,03$  до  $0,72 \pm 0,02$ , КОЗ увеличилась с  $0,45 \pm 0,03$  до  $0,91 \pm 0,02$ , а преломляющая сила роговицы уменьшилась с  $47,33 \pm 0,28$  до  $44,41 \pm 0,31$  дптр. Показатель сферического компонента рефракции снизился с  $-3,23 \pm 0,18$  до  $-0,89 \pm 0,09$  дптр; а цилиндрического компонента рефракции – с  $3,36 \pm 0,14$  до  $0,83 \pm 0,05$  дптр, тончайшая точка роговицы – с  $481,3 \pm 4,78$  до  $404,8 \pm 6,51$  мкм.

Величина КГ через 10 дней после операции незначительно уменьшилась (в результате лазерной абляции роговицы) с  $8,05 \pm 0,12$  до  $7,18 \pm 0,11$  мм рт.ст. В течение всего срока наблюдений показатель оставался стабильным и через 2 года составил  $7,22 \pm 0,10$  мм рт.ст. Показатель ФРР через 10 дней после операции снизился с  $7,25 \pm 0,14$  до  $6,59 \pm 0,13$  мм рт.ст., что явилось результатом эксимерлазерного воздействия на роговицу. В течение всего срока наблюдений показатель оставался стабильным и через 2 года составил  $6,54 \pm 0,11$  мм рт.ст. (изменения статистически достоверны) (рис. 2).

Метод конфокальной микроскопии дал возможность проанализировать морфологические изменения роговицы после проведения моно- и комбинированного лечения. Структурные изменения роговицы в обеих группах были схожи и ограничивались передней и средней стромой

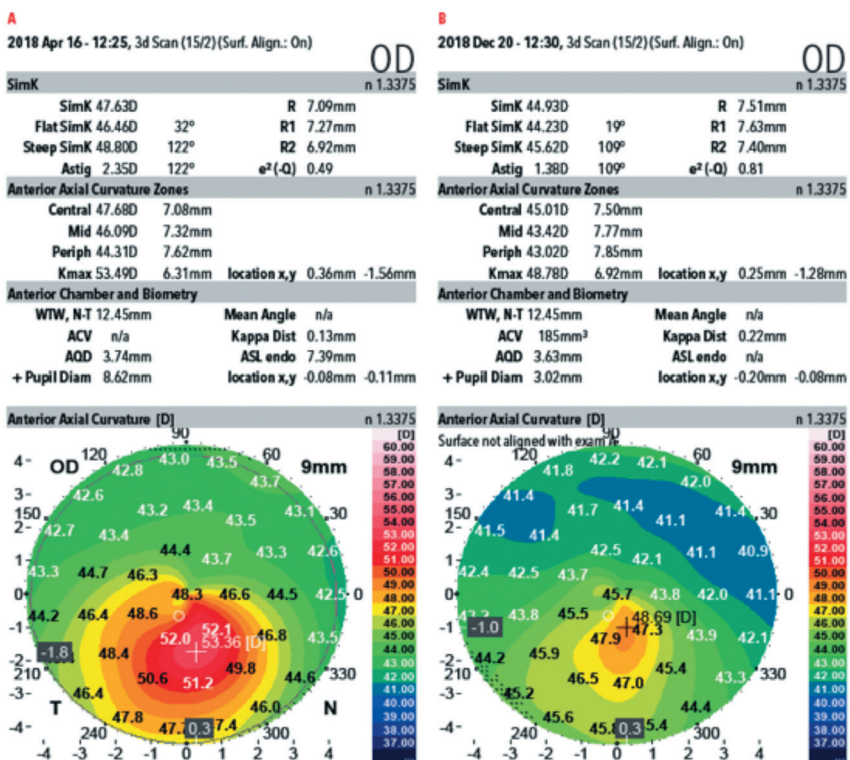


Рис. 2. Кератотопографический анализ до и после одномоментной топографически ориентированной ФРК в комбинации с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена



роговицы (до 290-300 мкм), не затрагивая заднюю ее часть и эндотелий. Через месяц после воздействия отмечались признаки десквамации поверхностного эпителия, ядра эпителиоцитов становились более контрастными. Визуализировались изменения гистиоархитектоники передней и средней стромы роговицы, которая приобретала вид «пчелиных сот». Отмечался апоптоз кератоцитов с исчезновением субэпителиальных и стромальных нервных волокон.

Через 3 месяца уменьшилось количество гиперрефлективных эпителиоцитов. Границы клеток базального слоя становились более выраженными. Процесс репопуляции кератоцитов начинался через 3 месяца после лечения и полностью завершался в течение года. К 6 месяцу после проведения операций визуализировалась регенерация субэпителиальных и стромальных нервных волокон в передней строме. Также наблюдалось восстановление популяции кератоцитов, увеличение плотности экстрацеллюлярного матрикса и появление складчатости за счет эффекта «сшивания», стойкий эффект которого сохранялся на протяжении 2 лет.

Наши исследования показали, что в 1-й группе, где проводилась процедура кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике, отмечался стойкий эффект «сшивания» роговичной ткани, что значительно повысило показатели биомеханических свойств роговицы. Они оставались высокими на протяжении 2 лет наблюдений. Улучшение клинико-функциональных резуль-

татов было, однако, менее выраженным по сравнению со 2-й группой, где отмечалось значительное снижение показателей офтальмометрии, сферического и цилиндрического компонентов рефракции, повышение остроты зрения, свидетельствующее об улучшении рефракционных свойств роговицы.

Показатели КГ и ФРП незначительно уменьшились в ранний послеоперационный срок (в результате лазерной абляции роговицы), но в результате структурных изменений роговицы (эффект «сшивания») оставались неизменными в течение всего срока наблюдения. Таким образом, данная комбинированная методика обеспечивает безопасное и эффективное моделирование формы роговицы за счет уменьшения зоны иррегулярности роговицы, улучшает зрительные функции и обладает стабилизирующим эффектом.

## ВЫВОД

Процедура кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике способствует улучшению биомеханических свойств роговицы и может применяться при I-II стадии заболевания с целью стабилизации патологического процесса. Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена значительно улучшает зрительные функции за счет уменьшения зоны иррегулярности роговицы и обладает стабилизирующим эффектом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95: 1044-1050.
2. Frucht-Pery J, Shtibel H, Solomon A et al. Thirty years of penetrating keratoplasty in Israel. *Cornea.* 1997; 16 (1): 16-20.
3. Dobbins KR, Price FW, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the United States. *Cornea.* 2000; 19 (6): 813-816.
4. Pietrini D, Tony Guedj T. Strategy for boosting visual acuity in keratoconus patients. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 28: 32-34.
5. Wollensak G. Crosslinking treatment for progressive keratoconus: new hope. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17(4): 356-360.
6. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009; 35(3): 540-546.
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(5): 620-627.
8. Koller T, Iseli HP, Donitzky C et al. Topography-guided surface ablation for forme fruste keratoconus. *Ophthalmology.* 2006; 113: 2198-2202.
9. Gennamo G, Intravaja A, Boccuzzi D et al. Treatment of keratoconus by topography-guided customized photorefractive keratectomy: two year follow-up study. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2008; 24: 145-149.
10. Kanellopoulos J. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25: 812-818.
11. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM et al. Corneal collagen crosslinking (CXL) combined with refractive procedures for the treatment of corneal ectatic disorders: CXL-Plus. *J. Refract. Surg.* 2014; 30: 566-576.
12. Kymionis G, Kontadakis G, Hashemi K. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017; 28: 343-347.